·论著·

特发性炎性肌病患者临床特点及发生肺间质病变的危险因素分析

李兴珺[1,2]，李双蓉[1,3]，王楠[1]，王湘宇[1]，崔若玫[1]，徐健[1]，郭雨龙[4]，刘爽[1*]

【摘要】 **背景** 特发性炎性肌病（IIM）是一组以肌肉炎症和肌无力为主要特征的结缔组织病，肺部受累是影响患者预后的重要因素。根据肌炎特异性抗体（MSAs），可将IIM分为不同的临床亚型，不同亚型的IIM患者其临床表现、器官受累和预后均有所不同，发生肺间质病变的风险也不相同。**目的** 探讨特发性炎性肌病及其不同临床亚型的特点与其发生肺间质病变的危险因素。**方法** 收集并整理2018年4月—2021年2月于昆明医科大学第一附属医院风湿免疫科住院并诊断为IIM患者的临床资料，基于肌炎特异性抗体，将其分为抗MDA5抗体阳性皮肌炎（DM）、抗MDA5抗体阴性皮肌炎、坏死性肌炎（IMNM）和抗合成酶综合征（ASS）4个临床亚型，比较不同亚型患者的一般资料、临床表现、实验室检查结果，建立多因素Logistic回归模型，探索IIM患者发生肺间质病变（ILD）的危险因素。**结果** 将150例IIM患者分为4个临床亚型，其中抗MDA5抗体阳性DM患者30例（20%），抗MDA5抗体阴性DM患者58例（38.7%），IMNM患者14例（9.3%），ASS患者48例（32.0%）。不同亚型患者的肌无力、肌痛、ILD、向阳疹、披肩征、Gottron疹/征、关节痛、甲周红斑及吞咽困难的发生率比较，差异均有统计学意义（$P<0.05$），其中抗MDA5抗体阳性DM亚型和ASS亚型患者的ILD发生率均高于抗MDA5抗体阴性DM亚型和IMNM型（$P<0.05$），抗MDA5抗体阳性或阴性DM亚型患者的向阳疹、披肩征发生率均高于IMNM亚型和ASS亚型（$P<0.05$），抗MDA5抗体阳性DM患者关节痛发生率高于抗MDA5抗体阴性DM患者（$P<0.05$）。不同临床亚型患者的WBC、ALT、AST、血肌酐、LDH、CK、C4、铁蛋白、T淋巴细胞、CD8+T淋巴细胞及NK细胞间差异均有统计学意义（$P<0.05$）。不同临床亚型的IIM患者，ILD发生率之间差异有统计学意义（$P<0.05$）。多因素Logistic回归分析发现抗MDA5抗体阳性、抗合成酶抗体阳性、肺部感染、铁蛋白>403.2 μg/L、IgG>14.15 g/L、LDH>359.5 IU/L均是IIM发生ILD的危险因素。**结论** 不同临床亚型患者的临床表现有明显差异，抗MDA5抗体阳性的DM患者更易有皮疹、关节痛、ILD、白细胞减少等临床表现。MDA5抗体阳性、抗合成酶抗体阳性、肺部感染、铁蛋白、LDH及IgG升高是IIM发生ILD的危险因素。

【关键词】 特发性炎性肌病；临床亚型；肌炎特异性抗体；肺间质病变；危险因素

【中图分类号】 R 563.19 **【文献标识码】** A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0003

李兴珺，李双蓉，王楠，等. 特发性炎性肌病患者临床特点及发生肺间质病变的危险因素分析［J］. 中国全科医学，2023.［Epub ahead of print］［www.chinagp.net］

LI X J，LI S G，WANG N，et al.Clinical characteristics of patients with idiopathic inflammatory myopathy and risk factors for the development of interstitial lung disease［J］.Chinese General Practice，2023.［Epub ahead of print］.

Clinical Characteristics of Patients with Idiopathic Inflammatory Myopathy and Risk Factors for the Development of Interstitial Lung Disease *LI Xingjun*[1,2]，*LI Shuangrong*[1,3]，*WANG Nan*[1]，*WANG Xiangyu*[1]，*CUI Ruomei*[1]，*XU Jian*[1]，*GUO Yulong*[4]，*LIU Shuang*[1*]

1.Department of Rheumatology and Immunology，First Affiliated Hospital of Kunming Medical University，Kunming 650032，China

2.Ya′an Polytechnic College，Yaan 625000，China

3.Fourth People′s Hospital of Zigong City，Zigong 643000，China

4.Yunnan Fuwai Cardiovascular Hospital，Kunming 650000，China

[*]Corresponding author：LIU Shuang，Physician；E-mail：liushuang_pku@163.com

【Abstract】 **Background** Idiopathic inflammatory myopathy（IIM） is a group of connective tissue diseases

1.650032 云南省昆明市，昆明医科大学第一附属医院风湿免疫科 2.625000 四川省雅安市，雅安职业技术学院 3.643000 四川省自贡市第四人民医院 4.650000 云南省昆明市，云南省阜外心血管病医院

[*]通信作者：刘爽，副主任医师；E-mail：liushuang_pku@163.com

本文数字出版日期：2023-03-20

characterized by muscle inflammation and muscle weakness, lung involvement is an important factor affecting the prognosis of patients. IIM can be classified into different clinical subtypes based on myositis-specific antibodies (MSAs), there are significant differences in clinical manifestations, organ involvement, prognosis and the risk of interstitial lung disease among different clinical subtypes. **Objective** To explore the characteristics of IIM and its different clinical subtypes, the risk factors for the development of interstitial lung disease. **Methods** The clinical data of patients hospitalizedin department of rheumatology and immunology of the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University and diagnosed with IIM from April 2018 to February 2021 were collected. The included patients were divided into four clinical subtypes based on MSAs, including anti-MDA5-positive dermatomyositis (DM), anti-MDA5-negative DM, immune-mediated necrotizing myositis (IMNM) and anti-synthetase syndrome (ASS) subtypes. The general data, clinical manifestations, laboratory examination results were compared among different clinical subtypes. Multivariate Logistic regression model was established to explore the risk factors for ILD in patients with IIM. **Results** The 150 patients with IIM were divided into 4 clinical subtypes, including 30 patients with anti-MDA5-positive DM subtype (20%), 58 patients with anti-MDA5-negative DM subtype (38.7%), 14 patients with IMNM subtype (9.3%), and 48 patients with ASS subtype (32.0%). There were significant differences in the incidence of muscle weakness, myalgia, ILD, heliotrope rash, shawl sign, Gottron papules or Gottron sign, arthralgia, periungual red spot and dysphagia among the four clinical subtypes ($P<0.05$). The incidence of ILD in patients with anti-MDA5-positive DM and ASS subtypes was higher than patients with anti-MDA5-negative DM and IMNM subtypes, respectively ($P<0.05$); The incidences of heliotrope rash and shawl sign in patients with anti-MDA5-positive DM and anti-MDA5-negative DM subtypes were higher than patients with IMNM and ASS subtypes ($P<0.05$); The incidences of arthralgia in patients with anti-MDA5-positive DM subtype was higher than patients with anti-MDA5-negative DM subtype ($P<0.05$). There were significant differences in the levels of WBC, ALT, AST, serum creatinine, LDH, CK, C4, ferritin, T cell, CD8+ T cell, nature kill (NK) cell and incidence of ILD among patients with different subtypes ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that anti-MDA5 antibody positive, anti-synthetase antibody positive, lung infection, ferritin>403.2 μg/L, IgG>14.15 g/L, LDH>359.5 IU/L were all risk factors for ILD in IIM. **Conclusion** The clinical manifestations of patients with different clinical subtypes differ significantly. DM patients with anti-MDA5 antibody positive are more likely to develop rash, arthralgia, ILD and leukopenia. MDA5 antibody positive, anti-synthetase antibody positive, lung infection and elevated ferritin, LDH and IgG levels are the risk factors for IIM with ILD.

【Key words】 Idiopathic inflammatory myopathy; Clinical subtypes; Myositis-specific antibodies; Interstitial lung disease; Risk factors

特发性炎性肌病（idiopathic inflammatory myopathy，IIM），是一组以肌肉炎症和肌无力为主要特征的结缔组织疾病，可伴有全身多系统、多脏器受累，肺部可表现为肺间质病变（interstitial lung disease，ILD）、胸膜炎、胸腔积液等，肺部受累是影响其预后的重要因素[1]。目前常用于临床的IIM诊断标准为1975年Bohan/Peter标准和2017年EULAR/ACR分类标准[2]。近年来发现肌炎特异性抗体（myositis specific antibodies，MSAs）有助于IIM的诊断、治疗及预后评估。基于临床表现和MSAs，有研究者提出可将IIM分为4个临床亚型，即皮肌炎（dermatomyositis，DM）、包涵体肌炎（inclusion body myositis，IBM）、免疫介导的坏死性肌炎（immune-mediated necrotizing myopathy，IMNM）和抗合成酶综合征（anti-synthetase syndrome，ASS）[3]。目前较为公认的分类还包括多肌炎（polymyositis，PM）、临床无肌病性皮肌炎（clinically amyopathic dermatomyositis，CADM）和重叠综合征（overlap syndrome）。通常IIM患者体内极少同时出现多种不同类型的MSAs，即不同MSAs存在互斥性[4]。MSAs不同的IIM患者其临床表现、受累脏器及预后各不相同，其中抗黑色素瘤分化相关基因-5（melanoma differentiation-related gene 5，MDA5）抗体阳性患者总体预后差，死亡率较高[5]。本研究对150例IIM患者基于MSAs进行分型，分为抗MDA5抗体阳性DM亚型、抗MDA5抗体阴性DM亚型、IMNM亚型及ASS亚型，比较IIM及不同临床亚型患者的临床特征，进一步分析其发生ILD的危险因素，以增加对IIM的认识，早期评估病情，早期治疗。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集整理2018年4月—2021年2月于昆明医科大学第一附属医院风湿免疫科住院并诊断为IIM患者的临床资料。所有患者符合2017年EULAR/ACR分类标准[2]，详细收集患者的临床信息，包括一般资料、临床特征及实验室检查。

1.2 MSAs的测定 纳入的患者均完成血清MSAs的测定，包括：抗SRP抗体、抗HMGCR抗体、抗Mi-2抗

体、抗 MDA5 抗体、抗 NXP2 抗体、抗 TIF-1γ 抗体、抗 SAE 抗体、抗 Ku 抗体、抗 NOR-90 抗体、抗 Jo-1 抗体、抗 PL-7 抗体、抗 PL-12 抗体、抗 EJ 抗体、抗 OJ 抗体、抗 KS 抗体、抗 ZO 抗体、抗 HA 抗体。血清 MSAs 测定均经患者同意后送第三方检验公司（江苏先声医学诊断有限公司）采用免疫印迹法（BLOT）半定量测定 MSAs 浓度。其中 DM 相关的抗体包括：抗 Mi-2 抗体、抗 MDA5 抗体、抗 NXP2 抗体、抗 TIF-1γ 抗体、抗 SAE 抗体；IMNM 相关的抗体包括：抗 SRP 抗体、抗 HMGCR 抗体；ASS 相关的抗体，即抗合成酶抗体包括：抗 Jo-1 抗体、抗 PL-7 抗体、抗 PL-12 抗体、抗 EJ 抗体、抗 OJ 抗体、抗 KS 抗体、抗 ZO 抗体、抗 HA 抗体。

1.3 方法 采用回顾性分析的方法，对确诊为 IIM 患者的基本情况、临床特征、实验室检查结果等资料进行描述，并比较 IIM 患者及其不同亚型间的结果差异及并发 ILD 的危险因素。

1.4 统计学方法 所有统计学分析采用 SPSS 23.0 完成。连续性变量符合正态分布的采用（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用方差分析；非正态分布的采用 M（P_{25}，P_{75}）表示，组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验。计数资料以百分率（%）表示，率的比较采用 χ^2 检验。ILD 危险因素的分析先采用单因素分析，将组间比较存在显著差异的因素和根据临床经验判断与因变量可能相关的因素再纳入多因素 Logistic 回归分析模型进行多因素分析，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 纳入 150 例 IIM 患者，分析其年龄、性别、发病年龄及病程情况。根据 MSAs 分为 4 个临床亚型，其中抗 MDA5 抗体阳性 DM 患者 30 例（20.0%），抗 MDA5 阴性 DM 患者 58 例（38.7%），IMNM 患者 14 例（9.3%），ASS 患者 48 例（32.0%）。不同亚型患者在年龄、性别、发病年龄、病程方面差异均无统计学意义（$P>0.05$，见表 1）。

表 1 不同亚型患者的一般资料比较

Table 1 Comparison of general data among patients with different subtypes

亚型	例数	女性 [n（%）]	年龄（$\bar{x}\pm s$，岁）	发病年龄（$\bar{x}\pm s$，岁）	病程 [M（P_{25}，P_{75}），月]
抗 MDA5 抗体阳性 DM 亚型	30	20（66.7）	49.5±9.4	47.6±10.6	3.5（2，10.5）
抗 MDA5 抗体阴性 DM 亚型	58	34（58.6）	53.0±14.5	51.1±14.4	6（2，24）
IMNM 亚型	14	8（57.1）	50.8±14.7	49.6±14.5	5.5（1.8，8.3）
ASS 亚型	48	37（77.1）	55.5±12.8	53.2±14.4	8（4，36）
统计检验量值		4.530[a]	1.425	1.031	6.397[b]
P 值		0.210	0.238	0.381	0.094

注：[a] 为 χ^2 值，[b] 为 H 值，余检验统计量值为 F 值；MDA5= 黑色素瘤分化相关基因 -5，DM= 皮肌炎，IMNM= 免疫介导的坏死性肌炎，ASS= 抗合成酶综合征

2.2 临床特征和实验室检查

2.2.1 不同亚型患者的临床表现比较 不同亚型患者的肌无力、肌痛、ILD、向阳疹、披肩征、Gottron 疹 / 征、关节痛、甲周红斑及吞咽困难的发生率比较，差异均有统计学意义（$P<0.05$），详见表 2。

2.2.2 不同亚型患者的实验室指标比较 不同亚型患者的白细胞、ALT、AST、血肌酐、LDH、CK 水平间差异均有统计学意义（$P<0.05$，见表 3），患者的上述指标不同亚型间两两比较的结果见图 1。

2.2.3 不同亚型患者免疫相关蛋白及淋巴细胞比较 不同亚型患者的 C4、铁蛋白、T 淋巴细胞、CD_8^+T 淋巴细胞及 NK 细胞计数差异均有统计学意义（$P<0.05$），见表 4。患者的铁蛋白、CD_8^+T 细胞水平不同亚型间两两

表 2 不同亚型患者的临床表现比较〔n（%）〕

Table 2 Comparison of clinical manifestations among patients with different subtypes

亚型	例数	发热	肌无力	肌痛	肺部感染	ILD	向阳疹
抗 MDA5 抗体阳性 DM 亚型	30	8（26.7）	19（63.3）	19（63.3）	11（36.7）	28（93.3）[a]	22（73.3）[a]
抗 MDA5 抗体阴性 DM 亚型	58	13（22.4）	43（74.1）	37（63.8）	16（27.6）	25（43.1）[a]	30（51.7）[a]
IMNM 亚型	14	2（14.3）	12（85.7）	8（57.1）	4（28.6）	4（28.6）[a]	0[ab]
ASS 亚型	48	14（29.8）	24（50.0）	18（37.5）	17（35.4）	43（89.6）[bc]	1（2.1）[ab]
χ^2 值		1.688	8.872	7.978	1.153	44.578	56.399
P 值		0.640	0.031	0.046	0.764	<0.001	<0.001

亚型	披肩征	Gottron 疹 / 征	技工手	皮肤溃疡	关节痛	甲周红斑	吞咽困难
抗 MDA5 抗体阳性 DM 亚型	12（40.0）[a]	19（63.3）[a]	7（23.3）	4（13.3）	18（60.0）[a]	5（16.7）[a]	1（3.3）[a]
抗 MDA5 抗体阴性 DM 亚型	27（46.6）[a]	21（36.2）[ab]	10（17.2）	8（13.8）	14（24.1）[a]	7（12.1）[ab]	15（25.9）[ab]
IMNM 亚型	0[ab]	1（7.1）[a]	0	0	3（21.4）[ab]	2（14.3）[ab]	6（42.9）[a]
ASS 亚型	2（4.2）[ab]	3（6.3）[ab]	11（22.9）	1（2.1）	28（58.3）[b]	0[a]	7（14.6）[ab]
χ^2 值	30.946	33.188	4.392	6.166	19.408	9.599	12.009
P 值	<0.001	<0.001	0.222	0.078	<0.001	0.014	0.007

注：MDA5= 黑色素瘤分化相关基因 -5，DM= 皮肌炎，IMNM= 免疫介导的坏死性肌炎，ASS= 抗合成酶综合征，ILD= 肺间质病变

比较的结果见图 1。

2.3 IIM 发生 ILD 的危险因素分析

2.3.1 单因素分析 不同临床亚型的 IIM 患者，ILD 发生率之间差异有统计学意义（P<0.05）。存在肺部感染、肌痛、肌无力及关节痛的 IIM 患者，其 ILD 发生率更高，差异有统计学意义（P<0.05）；病程、ALT、AST、LDH、IgG、CRP、CK 及 Cr 水平不同的 IIM 患者，ILD 发生率不同，差异均有统计学意义（P<0.05，见表 5）。查阅文献提示，铁蛋白、技工手和 ILD 的发生也存在关联（P<0.1），见表 5。

2.3.2 多因素 Logistic 回归分析 以是否发生 ILD 为因变量，将单因素分析中有统计学意义的临床亚型、肺部感染、肌痛、肌无力、关节痛、病程、CK、ALT、AST、Cr、LDH、IgG、CRP 及既往研究临床有意义的变量铁蛋白、技工手、白蛋白为自变量（赋值见表 6）进行多因素 Logistic 回归分析，结果显示，抗 MDA5 抗体阳性、抗合成酶抗体阳性、肺部感染、铁蛋白 >403.2 μg/L、IgG>14.15g/L 及 LDH>359.5IU/L 均为 IIM 发生 ILD 的危险因素（P<0.05，见表 7）。

3 讨论

IIM 是一种异质性疾病，既往大部分患者因肌痛及肌无力被发现及诊断，肌肉活检是其诊断的金标准，但目前随着 MSAs 的发现，许多以皮疹、关节痛、皮肤溃疡甚至 ILD 起病的患者被早期诊断[7]。目前发现约 70% 的患者血清中可查见 MSAs，不同的 MSAs 互斥，且与独特的临床表现相关[5,8]。抗 Mi-2 抗体与近端肌无力和严重的皮肤表现有关，抗 NXP-2 抗体阳性患者更易发生皮下钙化，而抗 MDA5 抗体阳性的患者更易出现双手的皮肤溃疡及急性进展的 ILD。在 IIM 中，ILD 的患病率差异很大（20%~80%）。IKEDA S 等[9]对 62 例 IIM 患者进行回顾性研究，发现约 50% 的 DM 患者及几乎所有临床无肌病性皮肌炎患者被诊断为 ILD。RICHARDS T J 等[10]对 90 例抗 Jo-1 抗体阳性的 DM 患者进行研究，发现约 86% 的患者存在 ILD。ASS 中 ILD 的患病率为 67%~100%，与抗合成酶抗体的不同亚型有关[11]，患者同时伴有皮疹、关节痛、技工手及雷诺现象等症状。IMNM 主要以异常高的肌酶和肌无力为主要临床表现，约有 2/3 的患者可在血清中检出抗 SRP 抗体和 HMGCR 抗体，既往研究表明 ILD 在 IMNM 中并不常见[12]。

本研究发现抗 MDA5 抗体阳性 DM 患者在 IIM 患者中的比例为 20%，ASS 患者比例为 32%，IMNM 患者比例为 9.3%，与既往研究基本相符[5]。本研究发现抗 MDA5 抗体阳性 DM 患者与抗 MDA5 抗体阴性 DM 患者相比，ILD、皮疹及关节痛发生率高，同时具有白细胞计数及 C4 偏低，肌酶升高不明显等特征。Li S 等[13]对 679 名 IIM 患者的回顾性研究发现抗 MDA5 抗体阳性 DM 患者 ILD 发生率为 97.8%，非抗 MDA5 抗体阳

表 3 不同亚型患者的白细胞及血生化指标比较 [M（P_{25}，P_{75}）]

Table 3 Comparison of WBC and biochemical indexes among patients with different subtypes

亚型	例数	白细胞（×10^9/L）	ALT（U/L）	AST（U/L）	血肌酐（μmol/L）	LDH（U/L）	CK（U/L）
抗 MDA5 抗体阳性 DM 亚型	30	4.9（3.8，7.0）	37.8（22.3，62.8）	36.5（29.1，93.1）	58.3（50.0，67.2）	317.5（240.0，371.0）	66.5（40.0，111.0）
抗 MDA5 抗体阴性 DM 亚型	58	6.5（4.6，8.6）	41.8（20.6，96.0）	52.7（26.8，147.4）	54.1（43.3，68.1）	342.0（258.0，533.0）	222.3（71.5，1335.9）
IMNM 亚型	14	8.5（6.4，11.7）	186.6（53.0，350.2）	203.1（73.8，408.9）	37.9（31.1，67.7）	848.0（307.0，1923.0）	356.7（650.3，8954.0）
ASS 亚型	48	7.8（5.7，12.2）	31.0（16.1，62.2）	30.3（20.8，52.6）	61.3（53.1，70.3）	291.0（230.0，388.0）	259.5（73.6，831.5）
H 值		21.656	20.582	21.019	10.825	10.152	21.982
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	0.013	0.017	<0.001

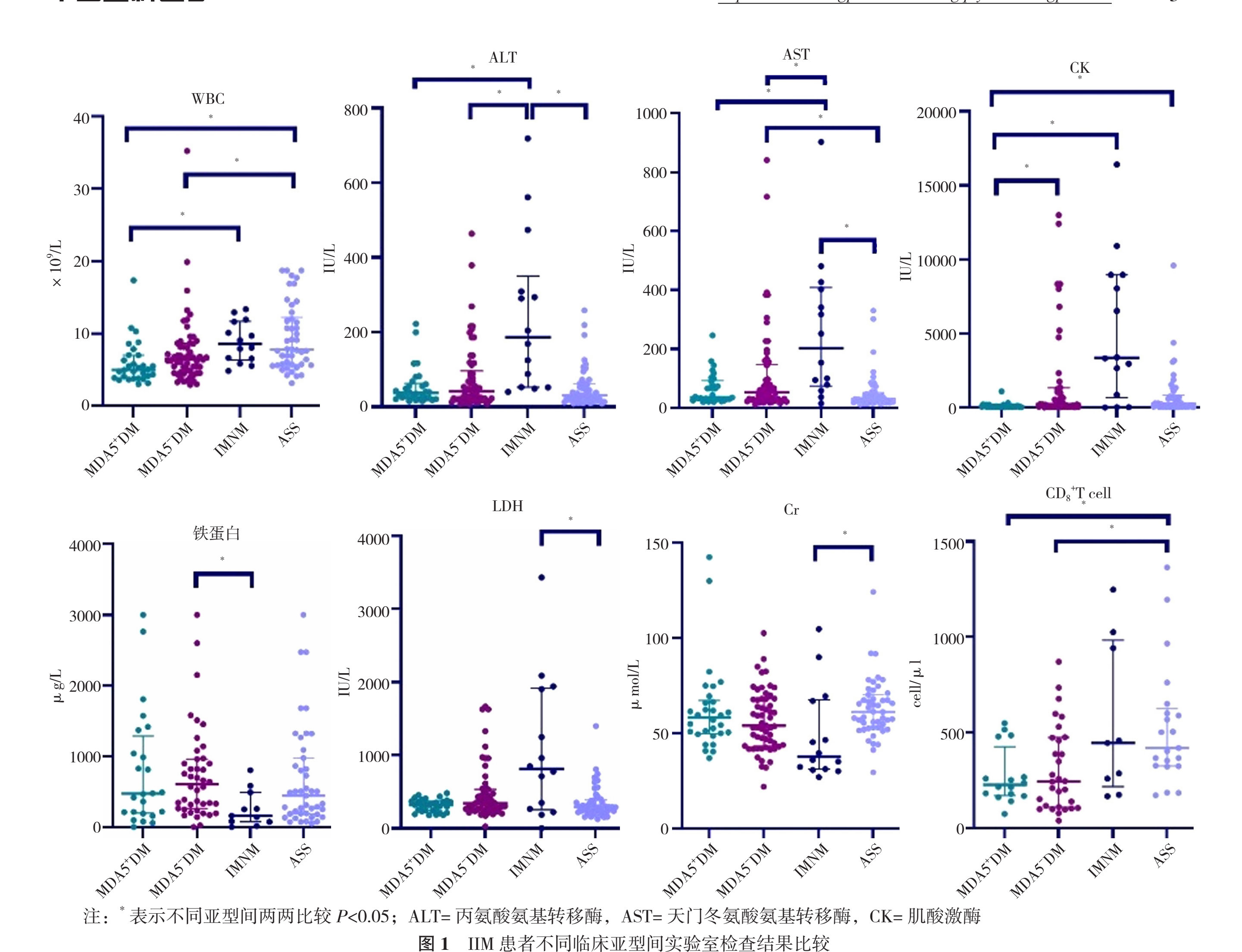
注：ALT= 丙氨酸氨基转移酶，AST= 天门冬氨酸氨基转移酶，LDH= 乳酸脱氢酶，CK= 肌酸激酶

表 4 不同亚型患者的免疫相关蛋白及淋巴细胞比较 [M（P_{25}，P_{75}）]

Table 4 Comparison of immune-related proteins and lymphocytes among patients with different subtypes

亚型	例数	C4（g/L）	铁蛋白（μg/L）	T 淋巴细胞（cell/μl）	CD_8^+ T 细胞（cell/μl）	NK 细胞（cell/μl）
抗 MDA5 抗体阳性 DM 亚型	30	0.25（0.19，0.31）	478.5（210.9，1372.4）	704（562，957）	226（171，426）	64（52，95）
抗 MDA5 抗体阴性 DM 亚型	58	0.23（0.16，0.26）	641.0（292.8，965.4）	752（426，1181）	245（109，474）	114（49，417）
IMNM 亚型	14	0.19（0.15，0.26）	206.3（80.3，515.6）	1143（926，2344）	446（217，984）	220（130，361）
ASS 亚型	48	0.19（0.15，0.22）[a]	445.5（187.4，979.5）	874（722，1632）	419（323，623）	281（178，473）[a]
H 值		13.875	8.368	8.280	12.270	14.680
P 值		0.003	0.039	0.041	0.007	0.002

注：[a] 表示与抗 MDA5 抗体阳性 DM 亚型比较，P<0.05；MDA5= 黑色素瘤分化相关基因 -5，DM= 皮肌炎，IMNM= 免疫介导的坏死性肌炎，ASS= 抗合成酶综合征



注：* 表示不同亚型间两两比较 $P<0.05$；ALT= 丙氨酸氨基转移酶，AST= 天门冬氨酸氨基转移酶，CK= 肌酸激酶

图 1 IIM 患者不同临床亚型间实验室检查结果比较

Figure 1 Comparison of laboratory examination results among IIM patients with different clinical subtypes

性 DM 患者 ILD 发生率为 72.1%。董奕等[14]对 67 例抗 MDA5 抗体阳性 DM 患者分析也发现存在 LDH、IgA 及 IgM 偏高的情况，并且存在关节炎发生率低和铁蛋白升高的临床特征。但本研究关节痛发生率及铁蛋白值与其研究结论相悖，但 FIORENTINO D 等[15]对 10 例抗 MDA5 抗体阳性 DM 患者研究发现关节痛发生率增高，与本研究结果相同，但因其样本量少，需进一步扩大样本量证实。而本研究抗 MDA5 抗体阳性 DM 患者较抗 MDA5 阴性 DM 患者铁蛋白低可能与抗 MDA5 阳性 DM 患者例数少及部分铁蛋白数据缺失相关，需进一步扩大样本量。而 WBC 较其他组偏低则可能与抗 MDA5 抗体阳性 DM 患者免疫抑制及病毒感染相关，目前暂无相关文献报道。

本研究发现抗 MDA5 抗体阳性 DM 患者 NK 细胞较 ASS 患者低，不排除与疾病本身可能出现淋巴细胞减少及免疫抑制剂的使用相关，尚需进一步大样本临床研究证实及进行治疗方案的比较。本研究中 IMNM 患者吞咽困难发生率高，同时 ALT、AST、CK 较其他组明显升高，ILD 发生率低，符合该疾病的临床特点，但由于本中心 IMNM 患者样本量少及缺乏肌肉活检证据，需进一步在本中心增加病检率。

本研究发现 IIM 发生 ILD 的危险因素有抗 MDA5 抗体阳性、抗合成酶抗体阳性、肺部感染、铁蛋白 >403.2 μg/L、IgG>14.15 g/L 及 LDH>359.5 IU/L，抗 MDA5 抗体、抗合成酶抗体阳性及铁蛋白升高是肺间质病变的危险因素与目前多项研究结果一致[16-18]，同时铁蛋白作为危险因素已应用于临床。目前国内尚无文献报道 IgG 和 LDH 是 IIM 肺间质改变的危险因素，而左瑜团队[19]在针对 333 例抗 MDA5 阳性皮肌炎和 ASS 快速进展间质性肺疾病的危险因素的研究中发现 LDH 是其危险因素，同时血清铁蛋白 >2 200 ng/ml 可预测 MDA5 阳性 DM 合并快速进展间质性肺疾病患者在半年内死亡，与本研究中 LDH 是 ILD 危险因素的结果符合，同时再次验证本研究中铁蛋白是 IIM 患者肺间质病变的危险因素，由于同期内本中心尚有部分 MSAs 阴性及 IIM 诊断依据不足的患者（16 例），未纳入本研究，这些患者可能需要

表 5 IIM 发生 ILD 的危险因素单因素分析
Table 5 Univariate analysis of risk factors for ILD in IIM

项目	例数	ILD（*n*）	χ^2 值	*P* 值
临床亚型			44.578	<0.001
抗 MDA5 抗体阳性 DM	30	28		
抗 MDA5 抗体阴性 DM	58	25		
IMNM	14	4		
ASS	48	43		
肺部感染			11.167	0.001
是	48	41		
否	102	59		
肌痛			10.027	0.002
是	82	48		
否	67	54		
肌无力			6.194	0.013
是	98	59		
否	51	41		
关节痛			11.221	0.001
是	63	52		
否	85	48		
技工手			3.528	0.060
是	28	23		
否	121	77		
铁蛋白（μg/L）			3.759	0.053
≤ 403.2	57	33		
>403.2	63	47		
CRP（mg/L）			6.332	0.012
≤ 3.295	54	32		
>3.295	75	59		
IgG（g/L）			8.278	0.004
≤ 14.15	85	49		
>14.15	61	49		
LDH（IU/L）			9.588	0.002
≤ 359.5	88	68		
>359.5	57	30		
Cr（μmol/L）			27.855	<0.001
≤ 48.45	41	14		
>48.45	108	86		
AST（U/L）			19.904	<0.001
≤ 55.65	87	71		
>55.65	62	29		

注：MDA5= 黑色素瘤分化相关基因 -5；DM= 皮肌炎；IMNM= 免疫介导的坏死性肌炎；ASS= 抗合成酶综合征；CRP=C 反应蛋白

进一步肌肉活检、基因检测等方法明确诊断，如何提高这部分患者的确诊率，也是本中心的诊治难点。

本研究发现 IIM 的临床特征为抗 MDA5 抗体阳性的 DM 患者具有 ILD、皮疹及关节痛发生率高，也具有白细胞计数及 C4 偏低，各临床亚型患者的临床表现和实验室检查指标均有显著性差异，并发现抗 MDA5 抗体

表 6 IIM 肺间质病变的危险因素的多因素 Logistic 回归分析赋值表
Table 6 Multivariate Logistic regression analysis assignment table of risk factors for IIM pulmonary interstitial disease

项目	赋值
MDA5 阴性 DM	是 =1，否 =0
MDA5 阳性 DM	是 =2，否 =0
IMNM	是 =3，否 =0
ASS	是 =4，否 =0
铁蛋白 >403.2 μg/L	是 =1，否 =0
IgG>14.15 g/L	是 =1，否 =0
LDH>359.5 IU/L	是 =1，否 =0
肺部感染	是 =1，否 =0

表 7 IIM 发生 ILD 的危险因素多因素 Logistic 回归分析
Table 7 Multivariate Logistic regression analysis of risk factors for ILD in IIM

自变量	*B*	*SE*	Wald χ^2 值	*P* 值	*OR*（95%*CI*）
临床亚型					
抗 MDA5 抗体阳性 DM	4.301	1.465	8.619	0.003	73.808（4.178，1303.952）
IMNM	1.694	1.169	2.099	0.147	5.440（0.550，53.813）
ASS	3.984	1.156	11.878	0.001	53.732（5.575，517.851）
铁蛋白 >403.2μg/L	2.638	0.928	8.080	0.004	13.991（2.269，86.287）
IgG>14.15g/L	3.095	1.007	9.445	0.002	22.090（3.069，159.016）
LDH>359.5IU/L	2.815	1.023	7.564	0.006	16.691（2.245，124.073）
肺部感染	3.626	1.187	9.326	0.002	37.551（3.665，384.790）

注：MDA5= 黑色素瘤分化相关基因 -5；IMNM= 免疫介导的坏死性肌炎；ASS= 抗合成酶综合征

阳性、抗合成酶抗体阳性、肺部感染、铁蛋白、IgG 及 LDH 升高是 IIM 发生 ILD 的危险因素。本研究样本量少，同时患者缺少肌肉活检数据，且本研究并未将 ILD 的类型进行进一步划分，在此研究基础上，需要进一步扩大样本量，进一步纳入 ILD 分型进行分析，同时开展基础研究，以发现更多早期诊断的指标，指导临床诊断及治疗。

作者贡献：李兴珺负责数据统计及论文初步撰写，李双蓉及王楠参与数据收集，王湘宇、崔若玫及徐健参与论文后期修改，郭雨龙负责统计分析及指导，刘爽负责整篇文章修改及统计分析。

本文无利益冲突。

参考文献

［1］中华医学会风湿病学分会 . 多发性肌炎和皮肌炎诊断及治疗指南［J］. 中华风湿病学杂志，2010，12（14）:828-831.
［2］LUNDBERG I E，TJäRNLUND A，BOTTAI M，et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups［J］. Annals of the rheumatic diseases，2017，76（12）：1955-1964.
［3］MARIAMPILLAI K，GRANGER B，AMELIN D，et al. Development of a New classification system for idiopathic inflammatory

myopathies based on clinical manifestations and myositis-specific autoantibodies [J]. JAMA neurology，2018，75（12）：1528-1537.

[4] MAMMEN A L，ALLENBACH Y，STENZEL W，et al. 239th ENMC international workshop：classification of dermatomyositis，amsterdam，the netherlands，14-16 December 2018 [J]. Neuromuscular disorders：NMD，2020，30（1）：70-92.

[5] MCHUGH N J，TANSLEY S L.Autoantibodies in myositis [J]. Nature reviews Rheumatology，2018，14（5）：290-302.

[6] WU W，GUO L，FU Y，et al.Interstitial lung disease in anti-MDA5 positive dermatomyositis [J].Clinical Reviews in Allergy&Immunology，2021，60（2）：293-304.

[7] VENCOVSKÝ J，ALEXANDERSON H，LUNDBERG I E. Idiopathic inflammatory myopathies [J]. Rheumatic Diseases Clinics of North America，2019，45（4）：569-581.

[8] SELVA-O'CALLAGHAN A，PINAL-FERNANDEZ I，TRALLERO-ARAGUá S E，et al. Classification and management of adult inflammatory myopathies [J]. The Lancet Neurology，2018，17（9）：816-828.

[9] IKEDA S，ARITA M，MISAKI K，et al. Incidence and impact of interstitial lung disease and malignancy in patients with polymyositis，dermatomyositis，and clinically amyopathic dermatomyositis：a retrospective cohort study [J]. SpringerPlus，2015，4（240）.

[10] RICHARDS T J，EGGEBEEN A，GIBSON K，et al. Characterization and peripheral blood biomarker assessment of anti-Jo-1 antibody-positive interstitial lung disease [J]. Arthritis and rheumatism，2009，60（7）: 2183-2192.

[11] HALLOWELL R W，DANOFF S K. Interstitial lung disease associated with the idiopathic inflammatory myopathies and the antisynthetase syndrome: recent advances [J]. Current opinion in rheumatology，2014，26（6）: 684-689.

[12] WATANABE Y，URUHA A，SUZUKI S，et al. Clinical features and prognosis in anti-SRP and anti-HMGCR necrotising myopathy [J]. Journal of neurology，neurosurgery，and psychiatry，2016，87（10）: 1038-1044.

[13] LI S，SUN Y，SHAO C，et al. Prognosis of adult idiopathic inflammatory myopathy-associated interstitial lung disease: a retrospective study of 679 adult cases [J]. Rheumatology（Oxford，England），2021，60（3）: 1195-1204.

[14] TONG Y，ZHANG X，LIANG J. Clinical characteristics of anti-MDA5 antibody associated dermatomyositis complicated with progressive interstitial lung disease [J]. Journal of Fudan University Medical Science，2021，1（48）: 91-97

[15] FIORENTINO D，CHUNG L，ZWERNER J，et al. The mucocutaneous and systemic phenotype of dermatomyositis patients with antibodies to MDA5（CADM-140）: a retrospective study [J]. Journal of the American Academy of Dermatology，2011，65（1）：25-34.

[16] LI R，LI X P，LI X M，et al. Prognostic factors of pulmonary interstitial disease associated with inflammatory myopathy [J]. Chin J Med，2012，92（33）:2335-2338.

[17] LIU L，CHEN Z，TAO J H，et al. Clinical significance of specific antibody profile of idiopathic inflammatory myositis [J]. Chin J Immunology and Allergy，2020，14（2）:135-142.

[18] ZUO Y，AN Y A，LI C，et al. Analysis of the pathogenesis and immunological characteristics of 146 patients with inflammatory myopathy complicated with pulmonary interstitial disease [J]. Chinese Journal of Rheumatology，2015，19（12）:805-812.

[19] ZUO Y，YE L，CHEN F，et.al. Different multivariable risk factors for rapid progressive interstitial lung disease in anti-MDA5 positive dermatomyositis and anti-synthetase syndrome [J].Front Immunol，2022，7（13）：845988.

（收稿日期：2022-12-07；修回日期：2023-02-28）

（本文编辑：李婷婷）